

VU Research Portal

Neural rhythms & cognitive dysfunction in Parkinson's disease

Stoffers, D.

2008

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Stoffers, D. (2008). *Neural rhythms & cognitive dysfunction in Parkinson's disease*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

SAMENVATTING

De ziekte van Parkinson is een chronische, langzaam progressieve neurodegeneratieve aandoening, waarvan de initiële premotorische stadia neuropathologisch worden gekarakteriseerd door een verlies aan non-dopaminerge ascenderende corticopetale projecties vanuit de hersenstam. Bij aanvang van de klassieke motorische symptomen is er betrokkenheid van de dopaminerge neuronen in de middenhersenen, gevolgd door degeneratie van de cholinerge neuronen in de basale voorhersenen, waarvan bekend is dat ze uitgebreide corticale projecties hebben. Buiten de klinisch kenmerkende motorische symptomen brady/hypokinesie, rigiditeit, tremor en posturale instabiliteit is de ziekte van Parkinson geassocieerd met stemmingsstoornissen, cognitieve afwijkingen, autonome disfunctie, slaapstoornissen en sensorische afwijkingen.

Cognitieve disfunctie bij de ziekte van Parkinson bestaat voornamelijk uit executieve disfunctie, met secundaire visuo-spatieële en mnemonische stoornissen. In 24 tot 31% van de patiënten monden deze cognitieve stoornissen uiteindelijk uit in een dementie, wat een belangrijke risicofactor vormt voor het optreden van een psychose, overmatige belasting van de mantelzorg, verminderde kwaliteit van leven en plaatsing in een verpleeghuis. Ondanks de uitermate negatieve impact van cognitieve disfunctie en dementie bij de ziekte van Parkinson is er maar weinig bekend over het pathofysiologische substraat of over predictoren voor de conversie van milde cognitieve stoornissen naar dementie gedurende het beloop van de ziekte.

Het eerste gedeelte van dit proefschrift beschrijft studies waarin het voorkomen van cognitieve stoornissen in de vroegste klinische stadia van de ziekte van Parkinson wordt onderzocht. In het tweede gedeelte worden de neurofysiologische mechanismen betrokken in de pathofysiologie van de ziekte van Parkinson, alsmede hun relatie met motorische en cognitieve stoornissen onderzocht.

Hoofdstuk 1 verschaft informatie over de historische ontwikkeling van het concept van de ziekte van Parkinson als een zuivere bewegingsstoornis, voornamelijk gekarakteriseerd door degeneratie van de nigrostriatale projectie, naar het concept van de ziekte van Parkinson als een multiple systeem aandoening waarin de voornaamste ascenderende neurotransmittersystemen betrokken zijn en welke zich met een scala aan motorische evenals non-motorische stoornissen uit. Daaropvolgende paragrafen benadrukken het invaliderende karakter van

cognitieve disfunctie en dementie bij de ziekte van Parkinson en de mogelijke betrokkenheid van non-dopaminerge systemen bij deze klinische verschijnselen. Tenslotte wordt het concept van pathologische synchronisatie van oscillatoire hersenactiviteit bij de ziekte van Parkinson en het onderzoek aan dit concept door middel van neurofysiologische beeldvormende technieken geïntroduceerd. Het is in toenemende mate duidelijk dat synchrone oscillatoire hersenactiviteit, zelfs gedurende een rusttoestand, informatieverwerking in de hersenen weerspiegelt. Motorische en cognitieve disfunctie bij de ziekte van Parkinson zal derhalve zeer waarschijnlijk geassocieerd zijn met veranderingen in oscillatoire hersenactiviteit in de rusttoestand, zowel *binnen* als *tussen* hersenenregionen.

In **hoofdstuk 2** worden drie transversale studies naar cognitieve disfunctie in Parkinson patiënten in de vroegste behandelde en onbehandelde stadia van de ziekte beschreven. **Paragraaf 2.1** beschrijft een studie die gebruik maakt van een motorische randomisatie taak. Uit de resultaten komt ondermeer naar voren dat er zelfs in vroege, onbehandelde Parkinson patiënten reeds stoornissen in het genereren van willekeurige motorische gedragingen zijn waar te nemen, wat aangeeft dat perseveratie één van de vroegste cognitieve stoornissen is bij de ziekte van Parkinson. **Paragraaf 2.2** behandelt een studie waarin gebruik wordt gemaakt van een visuo-motore coördinatie taak. Hoewel deze taak een onderscheid kan maken tussen Parkinson patiënten in een vroeg stadium van de ziekte en controles, maakt zijn afhankelijkheid van de mate van computer ervaring van de proefpersoon hem minder ideaal voor gebruik in een screenende testbatterij, vooral bij proefpersonen met een hoge mate van bekwaamheid in de omgang met een computer. Ten slotte laat een studie in **paragraaf 2.3**, welke gebruik maakte van een visuo-spatiële geheugenspanne taak, stoornissen in de vroege stadia van de ziekte van Parkinson zien. Deze taak werd traditioneel als een zuiver geheugen paradigma beschouwd. Aangezien mnemonische stoornissen niet typerend zijn voor de vroege stadia van de ziekte van Parkinson worden deze resultaten geduid in het licht van recent gepubliceerde studies welke wijzen op meer executieve betrokkenheid in deze taak dan voorheen werd aangenomen. De belangrijkste conclusie die naar aanleiding van deze neuropsychologische studies kan worden getrokken is dat zelfs in de vroegste, onbehandelde stadia van de ziekte van Parkinson reeds subtiele, voornamelijk executieve stoornissen aangetoond kunnen worden ten opzichte van gezonde controles.

Hoofdstuk 3 verschaft informatie over synchronisatie van oscillatoire hersenactiviteit in de rusttoestand *binnen* verschillende hersengebieden. Dit fenomeen werd bestudeerd in een groot cohort Parkinson patiënten met variërende ziekteduur en ziekte-ernst (waaronder een groep met recent gediagnosticeerde, onbehandelde Parkinson) en in een groep gezonde controles. Relatieve spectraal power werd berekend door middel van *fast-Fourier* analyse van *whole-head* magneto-encefalografie (MEG) data verkregen in een rusttoestand. Met levodopa behandelde patiënten werden zowel in een praktisch gedefinieerde “OFF” alsmede in een “ON” medicatie toestand geregistreerd. Relatieve power, wat een maat is voor de sterkte van oscillatoire signalen binnen een bepaald frequentie bereik ten opzichte van de oscillatoire signalen in het gehele bereik, weerspiegelt synchrone neurale activiteit binnen de populatie die door de sensor wordt geregistreerd. De resultaten lieten een wijdverspreide, diffuse vertraging van de corticale oscillatoire activiteit zien die al waarneembaar was vanaf de vroegste klinische stadia en (grotendeels) onafhankelijk was van ziekteduur, ziektestadium en de ernst van de motorische symptomatologie en nauwelijks beïnvloed werd door dopaminomimetische behandeling. In tegenstelling tot de motorische stoornissen speelde synchrone neurale activiteit wel een rol bij enkele cognitieve stoornissen bij de ziekte van Parkinson; toegenomen lage alfa power binnen centroparietale regionen was geassocieerd met cognitieve perseveratie.

In **hoofdstuk 4** worden twee studies naar synchronisatie van oscillatoire hersenactiviteit *tussen* over de hersenen verspreide regionen beschreven. In beide studies werd cortico-corticale functionele connectiviteit onderzocht met behulp van *synchronization likelihood* (SL) analyse van *whole-head* MEG data verkregen in een rusttoestand. SL, een algemene maat voor lineaire en non-lineaire statistische afhankelijkheden tussen de tijdsreeksen van twee oscillatoire signalen, weerspiegelt functionele interactie tussen twee over de hersenen verspreide populaties van neuronen. In de studie beschreven in **paragraaf 4.1** hebben wij getracht te bepalen of veranderingen in cortico-corticale functionele connectiviteit een kenmerk zijn van de vroege stadia van de ziekte van Parkinson, te onderzoeken hoe functionele koppeling zich ontwikkelt over het beloop van de ziekte en om vast te stellen of er een relatie is met klinische verschijnselen. Dit werd gedaan door MEG te registreren in rusttoestand met de ogen gesloten in een groot cohort Parkinson patiënten met variërende ziekteduur en ziekte-ernst (waaronder een groep met recent gediagnosticeerde, onbehandelde Parkinson

patiënten) en in een groep gezonde controles. De resultaten lieten een toegenomen functionele connectiviteit in de lage alfa band zien, welke zich verspreidt naar naburige frequentiebanden met het voortgaan van de ziekte. De mate van θ en β band koppeling waren positief gecorreleerd met de ernst van het parkinsonisme. Synchrone neurale activiteit tussen verspreide hersenregionen lijkt een rol te spelen bij enkele cognitieve stoornissen bij de ziekte van Parkinson; toegenomen lage alfa band koppeling tussen homologe gebieden aan de linker en rechter zijde van de hersenen was geassocieerd met cognitieve perseveratie. **Paragraaf 4.2** beschrijft een studie waarin wij getracht hebben te bepalen of functionele connectiviteit gemoduleerd kan worden door behandeling met dopaminomimetica en om vast te stellen of er een relatie is tussen door de therapie geïnduceerde veranderingen in koppeling en vermindering van de motorische symptomatologie in de relatief vroege stadia van behandeling met dopaminomimetica bij de ziekte van Parkinson. Dit werd gedaan door functionele connectiviteit te onderzoeken in een groep met levodopa behandelde Parkinson patiënten, zowel in een praktisch gedefinieerde OFF” als in de “ON” medicatie toestand. De belangrijkste bevinding in deze studie was dat de reeds verhoogde mate van cortico-corticale functionele connectiviteit in de rusttoestand in het 4-30 Hz bereik in mild tot matig aangedane patiënten met de ziekte van Parkinson over het algemeen nog verder toenemen na behandeling met dopaminomimetica.

In **hoofdstuk 5** wordt een overzicht gegeven van de resultaten van de verschillende in dit proefschrift beschreven studies en worden aanbevelingen gegeven voor toekomstig onderzoek. Het meest intrigerende idee in dit hoofdstuk is gebaseerd op het idee dat effectieve cognitie waarschijnlijk het constante veranderen van synchrone neurale netwerken vereist, wat de snelle formatie en verval van functionele netwerken. Verhoogde functionele koppeling in de rusttoestand zou een teken kunnen zijn dat dit dynamische proces te statisch wordt, iets dat zich ook manifesteert in een verlaagde cognitieve flexibiliteit gedurende later op de dag afgenomen neuropsychologische onderzoek.